

Rec'd PCTPTO 03 JUN 2005

PCT/CZ 04/00078

10/537608

#2

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 06 APR 2004

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 3 年   4 月 2 1 日  
Date of Application:

出 願 番 号                      特 願 2 0 0 3 - 1 1 5 4 0 3  
Application Number:  
[ST. 10/C]:                      [ J P 2 0 0 3 - 1 1 5 4 0 3 ]

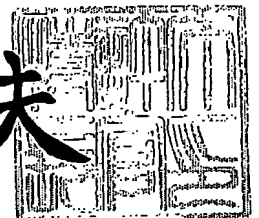
出 願 人                      ウ ス タ プ   オ ル ガ ニ ケ   ケ ミ エ   ア   ビ オ ケ ミ エ   ア   カ デ  
Applicant(s):                      ミ エ   ベ ド   チ ェ ス ケ   レ プ プ リ キ

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年   2 月 1 6 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出 証 番 号    出 証 特 2 0 0 4 - 3 0 0 9 7 0 6

【書類名】 特許願

【整理番号】 JA03022

【提出日】 平成15年 4月21日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D473/00

【発明者】

    【住所又は居所】 チェコ共和国 チェコ 15000 プラハ5 ホレツ  
                                コバ 40

    【氏名】 ホツェック ミハル

【発明者】

    【住所又は居所】 チェコ共和国 チェコ 15521 プラハ5 ネダソ  
                                ヴスカ 330

    【氏名】 チャベック ペトル

【特許出願人】

    【識別番号】 592120519

    【氏名又は名称】 住化ファインケム株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100093285

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 久保山 隆

    【電話番号】 06-6220-3405

【選任した代理人】

    【識別番号】 100113000

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 中山 亨

    【電話番号】 06-6220-3405

【選任した代理人】

【識別番号】 100119471

【弁理士】

【氏名又は名称】 榎本 雅之

【電話番号】 06-6220-3405

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 141624

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

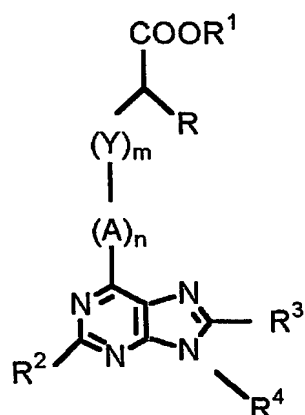
【書類名】 明細書

【発明の名称】 (プリン-6-イル) アミノ酸およびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(1)

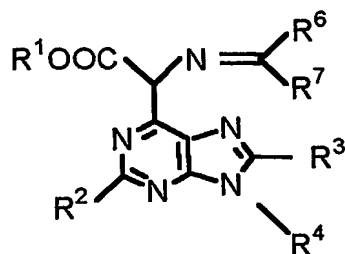


(式中、 $R^1$  は水素原子、アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基またはアラルキル基を、 $R^2$  および  $R^3$  は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシル基を、 $R$  は  $-NH_2$ 、 $-NHR'$  または  $-NR'R''$  であり、 $R'$  および  $R''$  はアミノ保護基を示す。 $Y$  はアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを、 $A$  は置換されていてもよいフェニレンを示し、 $m$  および  $n$  はそれぞれ 0 または 1 を示す。 $R^4$  は水素原子または有機基を示す。)

で示される (プリン-6-イル) アミノ酸またはその塩。

【請求項2】

下記一般式(2)

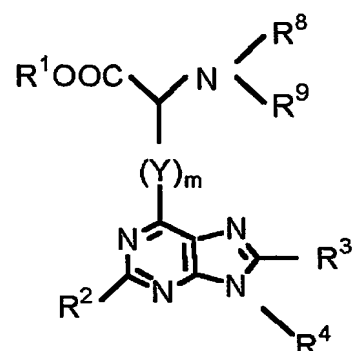


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は前記と同じであり、 $R^6$ および $R^7$ は置換されていてもよいアリール基を示す。)

で示される請求項1記載の(プリン-6-イル)アミノ酸またはその塩。

【請求項3】

下記一般式(3)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $Y$ および $m$ は前記と同じであり、 $R^8$ および $R^9$ はそれぞれ水素原子であってもよいしアミノ保護基であってもよい。)

で示される請求項1記載の(プリン-6-イル)アミノ酸またはその塩。

【請求項4】

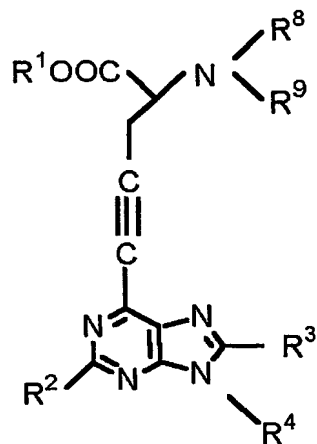
$m=1$ 、 $Y$ がメチレンである請求項3記載の(プリン-6-イル)アミノ酸またはその塩。

【請求項5】

$m=1$ 、 $Y$ がトリメチレンである請求項3記載の(プリン-6-イル)アミノ酸またはその塩。

【請求項6】

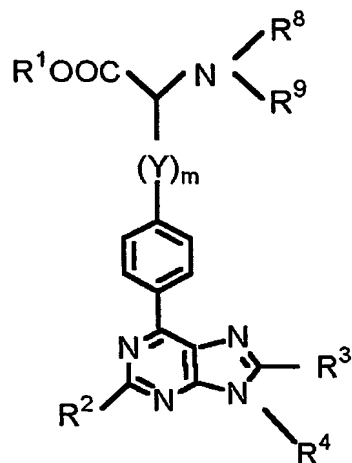
$m=1$ 、 $Y$ がプロピニレンである下記一般式(4)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ および $R^9$ は前記と同じである。)  
 で示される請求項3記載の(プリン-6-イル)アミノ酸またはその塩。

【請求項7】

下記一般式(5)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $Y$ および $m$ は前記と同じである。)

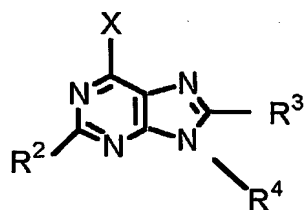
で示される請求項1記載の(プリン-6-イル)アミノ酸またはその塩。

【請求項8】

$m=1$ 、 $Y$ がメチレンである請求項7記載の(プリン-6-イル)アミノ酸またはその塩。

【請求項9】

下記一般式(6)



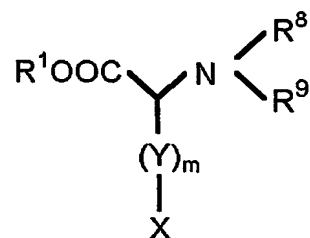
(式中、Xはハロゲン原子を示し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同じである)  
で示されるハロゲン化プリン化合物と、下記一般式(7)



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は前記と同じである)  
で示されるアミノ酸誘導体を反応させることを特徴とする請求項2記載の(プリン-6-イル)アミノ酸の製造方法

#### 【請求項10】

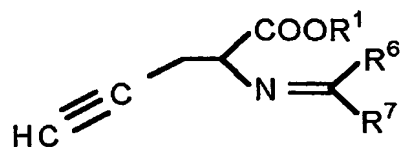
前記一般式(6)で示されるハロゲン化プリン化合物と、下記一般式(8)



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、X、Yおよびmは前記と同じである)  
で示されるハロゲン化アミノ酸誘導体を反応させることを特徴とする請求項3記載の(プリン-6-イル)アミノ酸の製造方法

#### 【請求項11】

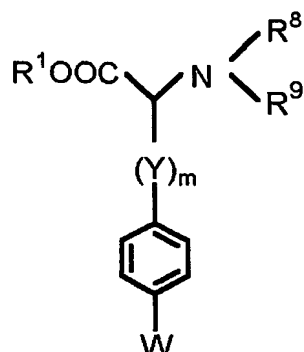
前記一般式(6)で示されるハロゲン化プリン化合物と、下記一般式(9)



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は前記と同じである)  
で示されるアミノ酸類を反応させることを特徴とする請求項5記載の(プリン-6-イル)アミノ酸の製造方法。

## 【請求項 12】

前記一般式 (6) で示されるハロゲン化プリン化合物と、下記一般式 (10)



式中、 $R^1$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $Y$  および  $m$  は前記と同じであり、 $W$  は  $-S_n(R^5)_3$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^5)_2$  または  $-MgX$  であって、 $R^5$  は低級アルキル基を示し、 $X$  は前記と同じである。

で示されるアミノ酸化合物を反応させることを特徴とする請求項 6 記載の (プリン-6-イル) アミノ酸の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、新規な (プリン-6-イル) アミノ酸およびその製造方法に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

従来から、抗癌剤あるいは抗ウイルス活性を有する化合物としてプリン系化合物はよく知られており、そのための合成中間体に関しても多くの報告がなされている。(例えば特許文献 1 参照)

## 【0003】

## 【特許文献 1】

WO 00/75158

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、それ自体が抗癌剤、抗ウイルス剤等の医薬品として、あるいはその製造中間体として有用な新規な (プリン-6-イル) アミノ酸およびその製造方法

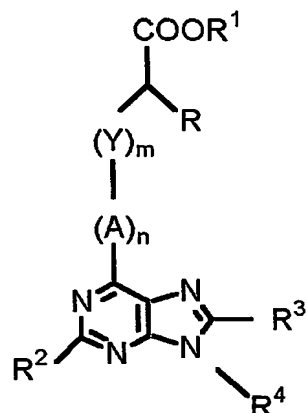


を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明は、下記一般式（1）



（式中、 $R^1$  は水素原子、アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基またはアラルキル基を、 $R^2$  および  $R^3$  は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシル基を、 $R$  は  $-NH_2$ 、 $-NHR'$  または  $-NR'R''$  であり、 $R'$  および  $R''$  はアミノ保護基を示す。 $Y$  はアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを、 $A$  は置換されていてもよいフェニレンを示し、 $m$  および  $n$  はそれぞれ 0 または 1 を示す。 $R^4$  は水素原子または有機基を示す。）

で示される（プリン-6-イル）アミノ酸またはその塩を提供するものである。

【0006】

【発明の実施の形態】

本発明の前記一般式（1）で示される（プリン-6-イル）アミノ酸において、 $R^1$  のアルキル基としてはメチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、 $t$ -ブチル基、 $n$ -ヘキシル基、 $n$ -ノニル基、 $n$ -ドデシル基などの  $C1-C15$  アルキル基が、置換されていてもよいアリール基としては、例えば前記アルキル基、ハロゲン原子（例えば塩素原子、臭素原子）、ニトロ基、ヒドロキシル基、シアノ基、カルボキシル基などで置換されていてもよい

アリール基、例えばフェニル基、ナフチル基などが挙げられ、具体的にはフェニル基、ナフチル基、トリル基、キシリル基、4-オキシフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ニトロフェニル基などが挙げられ、置換していてもよいヘテロアリール基としては、例えばアルキル基、シアノ基、カルボキシル基、ニトロ基、ハロゲン原子などで置換されていてもよいヘテロアリール基、たとえば2-ピリジル基、2-キノリル基、2-ピリミジル基、2-チエニル基などが挙げられ、アラルキル基としてはベンジル基などが挙げられる。

#### 【0007】

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> で示されるハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが、また、置換されていてもよいアルキル基としては、例えば C<sub>7</sub>-C<sub>15</sub> アラルキルオキシ基 (ベンジルオキシ基、1-フェネチルオキシ基、2-フェネチルオキシ基等)、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> アシル基 (アセチルオキシ基、トリメチルアセチルオキシ基、ベンゾイルオキシ基等)、トリ (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> アルキル) シリルオキシ基 (トリメチルシリルオキシ基、トリエチルシリルオキシ基、*t*-ブチルジメチルシリルオキシ基等)、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> アルキル) オキシカルボニルオキシ基 (*t*-ブチルオキシカルボニル基等)、C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> アルキルオキシ基 (メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基等) などで置換された直鎖状、分枝状あるいは環状の C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> アルキル基が挙げられ、具体的には例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-オクチル基、*n*-ノニル基、*n*-オクチル基、*n*-ドデシル基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、アセチルオキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、メトキシメチル基などが挙げられる。

#### 【0008】

置換されていてもよいアリール基としては、例えば前記した C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> アルキル基、前記したハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシル基、シアノ基、カルボキシル基などで置換されていてもよいアリール基、例えばフェニル基、ナフチル基などが挙げられ、具体的にはフェニル基、ナフチル基、トリル基、キシリル基、4-オキシフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ニトロフェニル基などが挙げられる。

## 【0009】

置換されていてもよいアミノ基としては、例えばC7-C15アラルキル基（ベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基等）、C1-C7アシル基（ホルミル基、アセチル基、トリメチルアセチル基、ベンゾイル基等）、トリ（C1-C7アルキル）シリル基（トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等）、（C1-C7アルキル）オキシカルボニル基（tert-ブチルオキシカルボニル基等）又はC1-C15アルキル基（メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基等）などで置換されていてもよいアミノ基が挙げられ、具体的には例えばアミノ基、ベンジルアミノ基、アセチルアミノ基、ジアセチルアミノ基、tert-ブチルオキシカルボニルアミノ基及びアルキルアミノ基（メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基等）が挙げられる。

## 【0010】

置換されていてもよいヒドロキシル基としては、例えばC7-C15アラルキル基（ベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基等）、C1-C7アシル基（アセチル基、トリメチルアセチル基、ベンゾイル基等）、トリ（C1-C7アルキル）シリル基（トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等）、（C1-C7アルキル）オキシカルボニル基（tert-ブチルオキシカルボニル基等）又はC1-C15アルキル基（メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基等）などで置換されていてもよいヒドロキシル基が挙げられ、具体的には例えばヒドロキシル基、ベンジルオキシ基、アセチルオキシ基及びアルコキシ基（メトキシ基、エトキシ基等）が挙げられる。

## 【0011】

また、置換基Rは-NH<sub>2</sub>、-NHR' または-NR' R" で示されるが、ここでR'、R" はアミノ保護基であり、該アミノ保護基としては例えばC7-C15アラルキル基（ベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基等）、C1-C7アシル基（アセチル基、トリメチルアセチル基、ベンゾイル基等）、トリ（C1-C7アルキル）シリル基（トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等）、（C1-C7アルキル）オキシカルボニル基

(メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基等)、アリールオキシカルボニル基(フェノキシカルボニル基)あるいはC1-C15アルキル基(メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ノニル基等)が挙げられる。

また、このR'、R"がN原子とともに例えばベンゾフェノンイミンを形成していてもよい。

#### 【0012】

また、結合基YはC1-C5、好ましくはC1-C3のアルキレン、アルケニレン、アルキニレンを示すが、ここでいうアルキレン、アルケニレン、アルキニレンは広義の意味で使用するものとし、例えばアルキレンとしてはメチレン、エチレンなどのほか、C3以上の場合には直鎖炭化水素の両端の炭素に遊離原子価をもつ例えば-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-で示されるトリメチレンなどのポリメチレンも含むものである。

#### 【0013】

結合基Aは、例えば前記したC1-C15アルキル基、前記したハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシル基、シアノ基、カルボキシル基などで置換されていてもよいフェニレンであり、具体的には2-メチル-1,4-フェニレン、2,6-ジメチル-1,4-フェニレン、5-ヒドロキシ-1,3-フェニレンなどが挙げられる。

#### 【0014】

尚、前記一般式(1)においては、AおよびYの結合位置が特定されているが、場合によってはこの結合位置が上下反対になって、プリン環側に(Y)<sub>m</sub>が、アミノ酸側に(A)<sub>n</sub>が結合されていてもよい。

#### 【0015】

(A)<sub>n</sub>と(Y)<sub>m</sub>におけるnとmとの関係において、nおよびmはそれぞれ0または1のいずれであってもよいが、一般的にはその両方が0であるか、そのいずれか一方が0であって他方が1の場合が多い。

#### 【0016】

R<sup>4</sup>は水素原子または有機基を示すが、有機基としてはテトラヒドロピラン-2

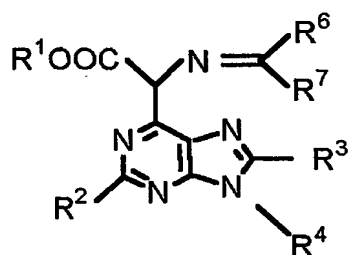
－イル、2,3,5－トリ－O－アセチル－ $\beta$ －D－リボフラノシル、2位または3位－デオキシリボフラノシルなどのほか前記した各種置換基、アミノ保護基、糖由来の糖基などが挙げられる。

ここで、糖としては、例えばペントース（リボース、アラビノース、キシロース、リキソース等）及びヘキソース（グルコース、マンノース、ガラクトース、フルクトース等）が挙げられる。これらの糖基の水酸基は保護基によって保護されているともよい。

#### 【0017】

前記一般式（1）で示される本発明の（プリン－6－イル）アミノ酸は、その好ましい態様としてこれを三つのグループに大別することができる。

その第一は、下記一般式（2）

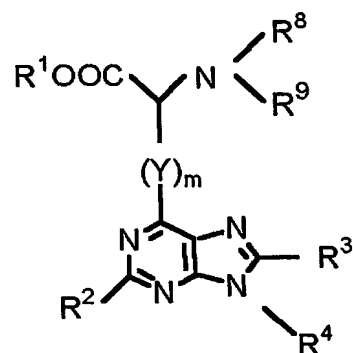


（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は前記と同じであり、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はフェニル基を示す。）

で示される（プリン－6－イル）アミノ酸であり、その代表的化合物としては、9－ベンジル－6－〔（ジフェニルメチリデンアミノ）（エトキシカルボニル）メチル〕プリン、6－〔（R，S）－（ジフェニルメチリデンアミノ）（エトキシカルボニル）メチル〕－9－〔（R，S）－（テトラヒドロピラン－2－イル）〕プリン、6－〔（R，S）－（ジフェニルメチリデンアミノ）（エトキシカルボニル）メチル〕－9－（2,3,5－トリ－t－O－アセチル－ $\beta$ －D－リボフラノシル）プリンなどが例示される。

#### 【0018】

その第二は、下記一般式（3）

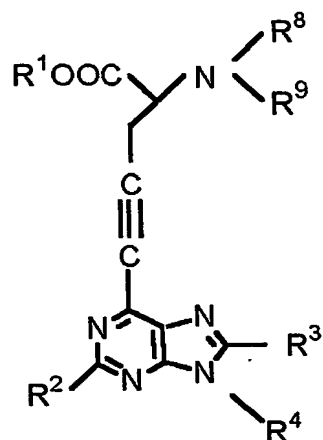


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $Y$ および $m$ は前記と同じであり、 $R^8$ および $R^9$ はそれぞれ水素原子であってもよいしアミノ保護基であってもよい。) 示される (プリン-6-イル) アミノ酸である。

ここで、 $R^8$ および $R^9$ のアミノ保護基は前記したアミノ保護基と同じである。

#### 【0019】

この一般式 (3) で示される (プリン-6-イル) アミノ酸においては、 $m=1$  で $Y$ がアルキレン特にメチレンである (プリン-6-イル) アミノ酸や、 $m=1$  で $Y$ がトリメチレンである (プリン-6-イル) アミノ酸、あるいは $m=1$ で $Y$ がアルキニレン特にプロピニレンである下記一般式 (4)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ および $R^9$ は前記と同じである。) 示される (プリン-6-イル) アミノ酸や、 $m=1$ で $Y$ が $-C\equiv C-$ で示されるエチニレンである (プリン-6-イル) アミノ酸が代表的である。

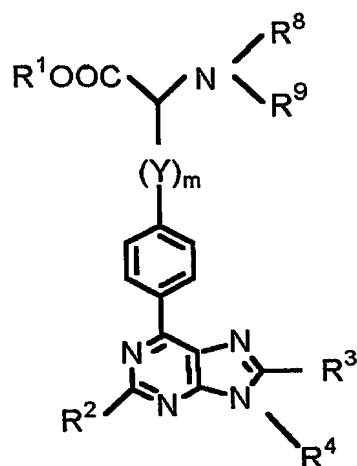
#### 【0020】

ここで、前者の $m=1$ で $Y$ がメチレンである (プリン-6-イル) アミノ酸の具体例としてはベンジル (R, S) - 3 - (9-ベンジルプリン-6-イル) - 2

ー [ (t-ブトキシカルボニル) アミノ] プロパノエートが例示され、Bがトリメチレンである (プリン-6-イル) アミノ酸としてはエチル (R, S) - 2-アミノ-5- (9-ベンジルプリン-6-イル) ペンタノエートが例示される。

### 【0021】

また、その第三は、下記一般式 (5)



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、Yおよびmは前記と同じである。)

で示される (プリン-6-イル) アミノ酸である。

### 【0022】

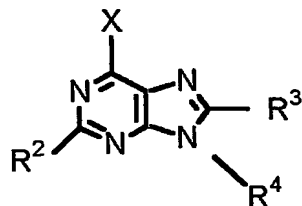
ここで、m=1でYがアルキレン特にメチレンである化合物が代表的であり、このような化合物としてはメチル (R, S) - 3- [4- (9-ベンジルプリン-6-イル) フェニル] - 2- [ (t-ブトキシカルボニル) アミノ] プロパノエートが例示される。

### 【0023】

以下、本発明の (プリン-6-イル) アミノ酸の製造方法について、上記したグループごとに述べる。

### 【0024】

前記一般式 (2) で示される (プリン-6-イル) アミノ酸は、下記一般式 (6)



(式中、Xはハロゲン原子を示し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同じである)  
で示されるハロゲン化プリン化合物と、下記一般式(7)



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は前記と同じである)  
で示されるアミノ酸誘導体を反応させることにより製造することができる。

#### 【0025】

一般式(6)および一般式(7)で示される両原料化合物において、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の各置換基は目的とする一般式(2)で示される化合物が有する置換基に対応する置換基を有していることが必要であるが、両化合物ともに、置換基Xとしては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子のうち、特にヨウ素原子が反応面から好ましい。

#### 【0026】

このような原料化合物の内、一般式(6)で示されるハロゲン化プリン化合物としては例えば9-ベンジル-6-ヨードプリン、9-(テトラヒドロフラン-2-イル)-6-ヨードプリン、9-(2,3,5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)-6-ヨードプリンあるいはこれらのヨウ化物に代えて塩化物、臭化物が挙げられるが、反応性からヨウ化物が好ましい。

また、一般式(7)で示されるアミノ酸誘導体としてはグリシン誘導体、例えばエトキシカルボニル[(ジフェニルメチリデン)アミノ]メタン、t-ブトキシエトキシカルボニル[(ジフェニルメチリデン)アミノ]メタンなどが挙げられる。

#### 【0027】

この方法は、塩基およびパラジウム触媒の存在下に、通常溶媒中で行われる。  
塩基としてはアルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩、リン酸塩、水素化



物などが例示され、具体的には炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、水素化ナトリウムなどが挙げられるが、リン酸カリウムが好適に使用される。

### 【0028】

パラジウム触媒としてはパラジウムの有機酸塩、例えば  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  などの酢酸塩や、パラジウムとジベンジリデンアセトンなどとの配位化合物  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  あるいは  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  などが例示される。

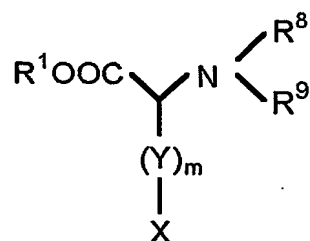
また、かかるパラジウム触媒は、トリ-*t*-ブチルホスフィン ( $\text{t-Bu}_3\text{P}$ )、ジシクロヘキシルビフェニルホスフィン ( $\text{Cy}_2\text{biphen}$ )、トリフェニルホスフィン ( $\text{PPh}_3$ ) などの有機ホスフィン、あるいは2分子のジフェニルシクロペンタジエニルホスフィンと1分子の鉄からなる鉄錯体 ( $\text{dppf}$ ) などを配位子として使用し、パラジウム錯体として使用することが好ましい。

### 【0029】

溶媒は、反応に不活性であれば特に限定されずジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ベンゼンなどが例示されるが、極性溶媒が好ましく使用される。

### 【0030】

前記一般式 (3) で示される (プリン-6-イル) アミノ酸は、前記一般式 (6) で示されるハロゲン化プリン化合物と、下記一般式 (8)



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{Y}$ および $m$ は前記と同じである)

で示されるハロゲン化アミノ酸誘導体を反応させることにより製造することができる。

### 【0031】

一般式 (6) および一般式 (8) で示される両原料化合物において、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$

、 $R^4$ 、 $R^1$ 、 $R^8$  および  $R^9$  の各置換基は目的とする一般式 (3) で示される (プリン-6-イル) アミノ酸が有する置換基に対応する置換基を有していることが必要であるが、両化合物ともに、置換基 X としては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子のうち、特にヨウ素原子が反応面から好ましい。

#### 【0032】

上記反応において、原料である一般式 (6) で示される化合物については前記と同様であり、もう一方の原料である一般式 (8) で示されるハロゲン化アミノ酸誘導体としてはベンジル (R, S) - 2 - [ (t-ブトキシカルボニル) アミノ ] - 3 - ヨードプロパノエート、ベンジル (R, S) - 2 - [ (t-エトキシカルボニル) アミノ ] - 3 - ブロモプロパノエートなどが挙げられる。

#### 【0033】

この反応は、通常、原料一般式 (8) で示されるハロゲン化アミノ酸誘導体と亜鉛 (Zn) とを反応させて、該一般式 (8) における -X を -ZnX に変換せしめた亜鉛化合物を生成せしめ (第1工程)、その反応生成物を一般式 (6) で示されるハロゲン化プリン化合物と応させる (第2工程) ことにより製造することができる。

#### 【0034】

この第1工程の反応はトリアルキルシリルハライド例えばトリメチルシリルクロライドなどの存在下、有機溶媒中で行われる。

亜鉛粉末の使用量は原料のハロゲン化アミノ酸誘導体に対して通常 3 ~ 15 当量倍以上、好ましくは 4 ~ 10 当量倍の範囲であり、トリアルキルシリルハライドの使用量はハロゲン化アミノ酸誘導体に対して通常 0.01 ~ 1 当量倍、好ましくは 0.05 ~ 0.5 当量倍の範囲である。

#### 【0035】

溶媒としてはジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが使用される。

反応方法としては、通常、亜鉛粉末とトリアルキルシリルハライドをジメチルホルムアミドなどの溶媒中に分散させ、その混合物を超音波などで予め活性化処理し、これに一般式 (8) で示されるハロゲン化アミノ酸誘導体をテトラヒドロフ

ランなどの溶媒に溶解させた溶液を加え、さらに、超音波などで活性化処理を行った後、残余の亜鉛粉末を除去することにより行われる。

このときの反応温度は、反応系内の有機化合物の沸点以下であれば任意であるが、通常は 10～80℃の範囲である。

#### 【0036】

第2工程の反応は、溶媒中、パラジウム触媒の存在下に第1工程で生成した亜鉛化合物と一般式(6)で示されるハロゲン化プリン化合物と応させることにより行われる。

#### 【0037】

この工程において、溶媒としては第1工程で使用したと同様の溶媒が例示され、パラジウム触媒としては前記したと同様のパラジウム触媒が使用される。

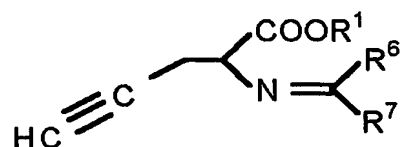
#### 【0038】

反応方法としては、前記した一般式(6)で示される原料ハロゲン化プリン化合物、パラジウム触媒、好ましくはさらに前記したと同様の配位子をジメチルホルムアミドなどの溶媒中に加え、これを第1工程で得た亜鉛粉末除去後の反応液に加え、攪拌、反応させることにより行われる。

このときの反応温度は、反応系内の有機化合物の沸点以下であれば任意であるが、通常は 10～80℃の範囲である。

#### 【0039】

前記一般式(3)で示される(プリン-6-イル)アミノ酸の内、 $m=1$ でYがプロピニレンである一般式(4)で示される化合物については、前記一般式(6)で示されるハロゲン化プリン化合物と下記一般式(9)



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ は前記と同じである)

で示されるアミノ酸類を反応させることにより製造することもできる。

#### 【0040】

かかる一般式(9)で示される原料アミノ酸類としては、目的とする一般式(4)

）で示される（プリン-6-イル）アミノ酸に対応する置換基を有する化合物が使用され、例えばエチル（R, S）-2-〔（ジフェニルメチリデン）アミノ〕ペント-4-イノエートが挙げられる。

#### 【0041】

この反応においては、一般式（6）で示されるハロゲン化プリン化合物と一般式（9）で示されるアミノ酸類をよく知られた方法によりカップリング反応させることにより、前記一般式（3）において $m=1$ でYがプロピニレンである化合物が得られ、その後これを水添することにより $m=1$ でYがトリメチレンである（プリン-6-イル）アミノ酸を容易に製造することができる。

#### 【0042】

カップリング反応は、通常、ハロゲン化金属、パラジウム触媒および有機塩基の存在下に、溶媒中で行われる。

ハロゲン化金属における金属としては銅が代表的であり、ハロゲンとしてはヨウ素原子が代表的である。

パラジウム触媒としては前記したと同様の触媒が使用され、有機塩基としては有機アミン、例えばトリエチルアミンが例示される。

#### 【0043】

この反応において、一般式（9）で示されるアミノ酸類の使用量は、もう一方の原料である一般式（6）で示されるハロゲン化プリン化合物に対して等モル倍以上、通常1-2当量倍の範囲である。

ハロゲン化金属の使用量は一般式（6）で示されるハロゲン化プリン化合物に対して通常0.05-1当量倍、好ましくは0.08-0.5当量倍の範囲であり、パラジウム触媒の使用量は通常0.005-0.1当量倍の範囲である。

溶媒としてはジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが使用される。

このときの反応温度は、反応系内の有機化合物の沸点以下であれば任意であるが、通常は10-80℃の範囲である。

このときの反応温度は、反応系内の有機化合物の沸点以下であれば任意であるが、通常は10-80℃の範囲である。

#### 【0044】

水添反応は、上記反応により得られたカップリング反応生成物を、通常の水添反応に従って、触媒の存在下に、通常加圧下に水素と反応させることにより行われる。

このときの触媒としては水添触媒としてよく知られた例えばPd/C、塩化パラジウムが例示され、その使用量は前記カップリング反応生成物に対して0.05～0.5重量倍の範囲である。

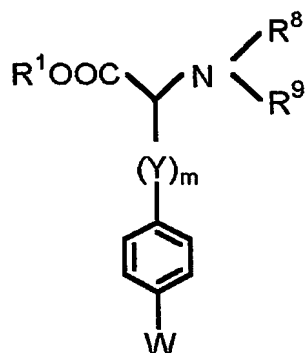
カップリング反応における溶媒は、反応に不活性であれば特に限定されないが、メタノール、エタノールなどのアルコールが好んで使用される。

#### 【0045】

反応終了後は、常法に従って触媒を除去したのち溶媒を除去して目的化合物を単離し、その後必要に応じて適宜の方法により精製することにより目的化合物が得られる。

#### 【0046】

前記一般式(5)で示される(プリン-6-イル)アミノ酸は、前期一般式(6)で示されるハロゲン化プリン化合物と、下記一般式(10)



{式中、R<sup>1</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、Yおよびmは前記と同じであり、Wは-S<sub>n</sub>(R<sup>5</sup>)<sub>3</sub>であって、R<sup>5</sup>は低級アルキル基を示す。}

で示されるアミノ酸化合物を反応させることにより製造することができる。

#### 【0047】

この反応における原料である前記一般式(10)で示されるアミノ酸化合物において、置換基R<sup>5</sup>はメチル、エチル、n-プロピルなどが例示され、該アミノ酸化合物として、具体的にはメチル(R, S)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[4-(トリメチルスタニル)フェニル]プロピオネートな

どが挙げられる。

【0048】

一般式(6)で示されるハロゲン化プリン化合物と一般式(10)で示されるアミノ酸化合物との反応は、ハロゲン化金属、パラジウム触媒および砒素化合物の存在下、通常、溶媒中で行われる。

【0049】

ここで、ハロゲン化金属およびパラジウム触媒は前記したと同様であり、砒素化合物としてはトリメチルアルシン、トリフェニルアルシンなどのトリアルキルアルシンやトリアリールアルシンが例示される。

【0050】

この反応においては、一般式(10)で示されるアミノ酸化合物の使用量は一般式(6)で示されるハロゲン化プリン化合物に対して、通常1～2当量倍、好ましくは1.05～1.5当量倍の範囲である。

一般式(6)で示されるハロゲン化プリン化合物に対するハロゲン化金属の使用量は通常0.05～1当量倍、好ましくは0.08～0.5当量倍の範囲、パラジウム触媒の使用量は通常0.005～0.1当量倍の範囲、砒素化合物の使用量は0.05～0.5当量倍、好ましくは0.08～0.3当量倍の範囲である。

溶媒としてはジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが使用される。

このときの反応温度は、反応系内の有機化合物の沸点以下であれば任意であるが、通常は10～100℃の範囲である。

【0051】

このような方法により一般式(1)で示される(プリン-6-イル)アミノ酸を容易に製造することができ、得られた(プリン-6-イル)アミノ酸は抗癌剤、抗ウイルス剤等の医薬品としてあるいはその製造中間体として有用である。

【0052】

【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明がこれら実施例に限定されるものでないことはいうまでもない。

【0053】

## 実施例1

ベンジル (R, S) - 3 - (9 - ベンジルプリン - 6 - イル) - 2 - [ (t - ブトキシカルボニル) アミノ] プロパノエートの製造。

分散された亜鉛粉末 (380 mg、6 ミリモル) を含むジメチルホルムアミド (DMF) (1 ml) を入れ、アルゴンガスで置換されたフラスコに、トリメチルシリルクロライド (80  $\mu$  l、0.6 ミリモル) を加える。この混合物を室温で30分間超音波処理し、その後ベンジル (R, S) - 2 - [ (t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - ヨードプロパノエート (405 mg、1 ミリモル) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下に連続的に加え、さらに40分間室温で超音波処理する。これを9 - ベンジル - 6 - ヨードプリン (168 mg、0.5 ミリモル)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (17 mg、0.02 ミリモル) およびトリ (o - トリル) ホスフィン (23 mg、0.08 ミリモル) を含むジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液中に移した。

反応混合物を室温で5時間攪拌した後、一晩放置した。

その後溶媒を減圧下に留去し、残渣を70 ml の酢酸エチルで希釈した後、各60 ml の水で2回、60 ml の食塩水で1回洗浄した。

有機相から溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン、1 : 1) でクロマト精製し、無色、無定形固体のベンジル (R, S) - 3 - (9 - ベンジルプリン - 6 - イル) - 2 - [ (t - ブトキシカルボニル) アミノ] プロパノエートを216 mg (収率: 89%) 得た。

【0054】

MS (FAB) : 488

HRMS (FAB) : C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

計算値: 488.2298 ; 実測値: 488.2290

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 8.80 (s, 1H, H-2) ; 7.97 (s, 1H, H-8) ; 7.40 - 7.23 (m, 10H, arom.) ; 6.16 (br d, 1H, J = 8.5, NH) ; 5.41 (s, 2H, Pu-CH<sub>2</sub>Ph) ; 5.18 - 4.93 (m, 3H, OCH<sub>2</sub> + CHCH<sub>2</sub>) ; 3.76 (dd, 1H, J = 15.8, 5.7, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>CH) ; 3.62 (dd, 1H, J = 1

5.8、4.6,  $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}$ ) ; 1.40 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3\text{-Boc}$ ) .  
 $^{13}\text{C}$  NMR (50.3MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 171.59、157.75、155.54、152.22、143.90、135.47、134.97、132.73、129.16、128.65、128.29、128.07、128.03、127.89、79.73、66.96、51.74、47.29、34.60、28.27.

## 【0055】

## 実施例2

メチル (R, S) - 3 - [4 - (9 - ベンジルプリン - 6 - イル) フェニル] - 2 - [ (t - ブトキシカルボニル) アミノ] プロパノエートの製造。

9 - ベンジル - 6 - ヨードプリン (547mg、1.65ミリモル)、メチル (R, S) - 2 - [ (t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - [4 - (トリメチルスタナニル) フェニル] プロピオネート (827mg、1.87ミリモル)、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (92mg、0.1ミリモル)、トリフェニルアルシン (61mg、0.2ミリモル) およびヨウ化銅 ( $\text{CuI}$ ) (76mg、0.4ミリモル) を入れたフラスコにアルゴン雰囲気下にDMF 15mlを加え、80℃で30分間攪拌した。

反応混合物から溶媒を減圧下に留去し、残渣を80mlの酢酸エチルに溶解したのち、この酢酸エチル溶液を80mlの水および80mlの食塩水で洗浄した。有機相から溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン、1:2) でクロマト精製して粗生成物を得た。これを酢酸エチル/ヘキサンで再結晶処理して白色結晶の目的化合物360mg (収率: 45%) を得た。

## 【0056】

m. p. 133 - 136℃

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 9.04 (s, 1H, H-2) ; 8.74 (d, 2H,  $J(\text{CH-arom.}, \text{CH-arom.}) = 8.3$ ,  $2 \times \text{CH-arom.}$ ) ; 7.41 - 7.27 (m, 7H, arom.) ; 5.49 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) ; 5.04 (br d, 1H,  $J = 8.7$ , NH) ; 4.65 (br dd, 1H,  $J = 13.4$ , 5.6,  $\text{CHNH}$ ) ; 3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 3.19 (



d, 2H,  $J=4.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ) ; 1.43 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3\text{-Boc}$ ) .

## 【0057】

## 実施例 3

エチル (R, S) - 2 - [ (ジフェニルメチリデン) アミノ ] - 5 - (9-ベンジルプリン-6-イル) ペント-4-イノエートの製造。

DMF (20ml) とトリエチルアミンの混合物を、9-ベンジル-6-ヨードプリン (3.03g、9ミリモル)、エチル (R, S) - 2 - [ (ジフェニルメチリデン) アミノ ] ペント-4-イノエート (3.57g、11.7ミリモル)、ヨウ化銅 (CuI) (200mg、1.05ミリモル)、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (300mg、0.26ミリモル) を入れたフラスコにアルゴン雰囲気下に加え、65℃で7時間攪拌した。その後、溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲル (酢酸エチル/ヘキサン、4:3) によりカラムクロマト処理し、黄色味を帯びた不定形固体としてエチル (R, S) - 2 - [ (ジフェニルメチリデン) アミノ ] - 5 - (9-ベンジルプリン-6-イル) ペント-4-イノエート 3.85g (収率: 83%) を得た。

## 【0058】

MS (EI) : 513

HRMS (EI) : C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

理論値: 513.2165 ; 実測値: 513.2192

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.90 (s, 1H, H-2) ; 8.14 (s, 1H, H-8) ; 7.70-7.64 (m, 2H, arom.) ; 7.45-7.25 (m, 13H, arom.) ; 5.42 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) ; 4.49 (dd, 1H,  $J=8.4, 5.1$ ) ; 4.27-4.14 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 3.32 (dd, 1H,  $J=17.1, 5.1$ ,  $\text{CH}_A\text{H}_B\text{C}\equiv\text{C}$ ) ; 3.18 (dd, 1H,  $J=17.1, 8.4$ ,  $\text{CH}_A\text{H}_B\text{C}\equiv\text{C}$ ) ; 1.27 (t, 3H,  $J(\text{CH}_3, \text{CH}_2)=7.1$ ,  $\text{CH}_3$ ) .

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 2238、1734、1624、1583、1498、1447、1329、1240、1195.

## 【0059】

## 実施例 4

エチル (R, S) - 2 - アミノ - 5 - (9 - ベンジルプリン - 6 - イル) ペンタノエートの製造。

実施例 3 で得たエチル (R, S) - 2 - [(ジフェニルメチリデン) アミノ] - 5 - (9 - ベンジルプリン - 6 - イル) ペント - 4 - イノエート (650 mg、1.27 ミリモル) のエタノール (80 ml) 溶液を、Pd/C (10 重量%、80 mg) の存在下に、僅かに加圧のもとに水素処理する。

15 分後に PdCl<sub>2</sub> (1 モル規定濃度の塩酸の 10% 溶液、100  $\mu$ l) を加え、水添処理を 10 時間連続して行う。この間、反応の進行は薄層クロマトグラフ (TLC) で行う。

反応終了後、触媒をセライトを敷いたろ過処理により除去し、ろ液から溶媒を減圧下に留去する。

残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール、19:1~9:1) でクロマト精製し、茶色の無定形固体としてエチル (R, S) - 2 - アミノ - 5 - (9 - ベンジルプリン - 6 - イル) ペンタノエート 250 mg (収率: 56%) を得た。

## 【0060】

MS (FAB) : 354

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.91 (s, 1H, H-2) ; 8.04 (s, 1H, H-8) ; 7.36-7.29 (m, 5H, arom.) ; 5.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph) ; 4.16 (q, 2H, J (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>) = 7.1, OCH<sub>2</sub>) ; 3.58 (br t, 1H, J = 6.2, CHNH) ; 3.25 (t, 2H, J = 7.2, Pu-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ; 3.00 (br, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 2.09-1.68 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>) ; 1.24 (t, 3H, J (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>) = 7.1, CH<sub>3</sub>)

## 【0061】

## 実施例 5

エチル (R, S) - 2 - アミノ - 5 - (9 - ベンジルプリン - 6 - イル) ペント

ー4ーイノエートの製造。

9 ml の 20% クエン酸水溶液を実施例 3 で得たエチル (R, S) - 2 - [ (ジフェニルメチリデン) アミノ ] - 5 - (9-ベンジルプリン-6-イル) ペントー4ーイノエート (752 mg、1.47 ミリモル) のテトラヒドロフラン (18 ml) 溶液に加え、室温で 1 時間攪拌した。

その後、反応混合物を水 (70 ml) で希釈し、酢酸エチルをそれぞれ 70 ml 使用して 2 回洗浄した。水相に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 ml) を添加してアルカリ性とし、その後、酢酸エチルをそれぞれ 60 ml 使用して 2 回洗浄した。

得られた有機相から溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール、17:3) でクロマト精製して、黄色の無定形固体としてエチル (R, S) - 2 - アミノ - 5 - (9-ベンジルプリン-6-イル) ペンタノエート 328 mg (収率: 64%) を得た。

【0062】

MS (EI) : 349

HRMS (EI) : C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

理論値: 349.1539; 実測値: 349.1544

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 8.94 (s, 1H, H-2) ; 8.07 (s, 1H, H-8) ; 7.39-7.27 (m, 5H, arom.) ; 5.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph) ; 4.24 (q, 2H, J (OCH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>) = 7.1, OCH<sub>2</sub>) ; 3.82 (m, 1H, CH-NH<sub>2</sub>) ; 3.10 (dd, 1H, J = 17.1, 4.9, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>C≡C) ; 2.95 (dd, 1H, J = 17.1, 7.4, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>C≡C) ; 1.94 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 1.29 (t, 3H, J (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>) = 7.1, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (50.3 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 173.35 (CO) ; 152.68 (CH-2) ; 151.53 (C-4) ; 144.98 (CH-8) ; 141.72 (C-6) ; 134.81 (C-5) ; 134.46 (C-arom.) ; 129.17 (2C, CH-arom.) ; 128.68 (CH-arom.) ; 127.80 (2C, CH-arom.) ; 96.09 (C≡) ; 78.36 (C≡) ; 61.41 (OC

$\text{H}_2$ ) ; 53.26 ( $\text{CH}-\text{NH}_2$ ) ; 47.35 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) ; 26.55 ( $\text{CH}_2-\text{C}\equiv$ ) ; 14.14 ( $\text{CH}_3$ ) .

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) : 3387、2239、1735、1621、1584、1404、1242、1197.

【0063】

実施例 6

(R, S) - 9-ベンジル-6- [(ジフェニルメチリデンアミノ) (エトキシカルボニル) メチル] プリンの製造

9-ベンジル-6-ヨードプリン (1ミリモル) 、エチル [(ジフェニルメチリデン) アミノ] アセテート (374 mg、1.28ミリモル) 、塩基としてリン酸カリウム (2ミリモル) 、Pd (OAc)<sub>2</sub> (22 mg、0.1ミリモル) およびホスフィン配位子としてトリ-*t*-ブチルホスフィン (0.2ミリモル) を入れたフラスコに、アルゴン雰囲気下にトルエン10 mlを加え、100℃で10時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン、1:2~5:1) でクロマト精製して、無色結晶の (R, S) - 9-ベンジル-6- [(ジフェニルメチリデンアミノ) (エトキシカルボニル) メチル] プリンを得た。 (収率: 32%)

【0064】

m. p. : 189-192℃

MS (FAB) : 476

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) : 1.17 (t, 3H, J=7.1,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ; 4.20 (d, 2H, J=7.1,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ; 5.40 (d, 1H, J<sub>gem</sub>=15.1,  $\text{CH}_2\text{Ph-a}$ ) ; 5.45 (d, 1H, J<sub>gem</sub>=15.1,  $\text{CH}_2\text{Ph-b}$ ) ; 6.01 (s, 1H, COCHN) ; 7.26-7.44 (m, 13H, H-arom.) ; 7.71 (d, 2H, J=7.5, H-arom.) ; 8.00 (s, 1H, H-8) ; 9.01 (s, 1H, H-2)

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) : 14.05 ( $\text{CH}_3$ ) ; 47

. 29 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ) ; 61.54 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ ) ; 67.62 ( $\text{CO}\underline{\text{C}}\text{HN}$ ) ; 127.90, 127.95, 128.55, 128.58, 128.81, 129.11, 129.25, 130.51 ( $\text{CH}$ -arom.) ; 132.22, 135.08, 136.10, 139.42 ( $\text{C}$ -5,  $\text{C}$ -i-arom.) ; 144.34 ( $\text{CH}$ -8) ; 151.94 ( $\text{C}$ -4) ; 152.69 ( $\text{CH}$ -2) ; 157.33 ( $\text{C}$ -6) ; 169.27 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ; 172.75 ( $\text{C}=\text{N}$ )

#### 実施例 7-11

(R, S) - 9-ベンジル-6- [ (ジフェニルメチリデンアミノ) (エトキシカルボニル) メチル] プリンの製造

9-ベンジル-6-ヨードプリン (1ミリモル) 、エチル [ (ジフェニルメチリデン) アミノ] アセテート (374mg、1.28ミリモル) 、表1記載の塩基 (2ミリモル) 、Pd (OAc)<sub>2</sub> (22mg、0.1ミリモル) および表1記載のホスフィン配位子 (1配位の配位子の場合には0.2ミリモル、2配位の配位子の場合には0.1ミリモル) を入れたフラスコに、アルゴン雰囲気下に表1記載の溶媒を加え、100℃で表1記載の反応時間攪拌した。

反応終了後、実施例6と同様に処理し、表1記載の収率で無色結晶の (R, S) - 9-ベンジル-6- [ (ジフェニルメチリデンアミノ) (エトキシカルボニル) メチル] プリンを得た。

【0065】

【表1】

実施例	配位子	塩基	溶媒	反応時間 (h)	収率 (%)
7	Cy <sub>2</sub> Pbiphen	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	トルエン	28	16
8	Cy <sub>2</sub> Pbiphen	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	ジオキサン	14	37
9	dppf	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	ジオキサン	14	32
10	Cy <sub>2</sub> Pbiphen	NaH	トルエン	28	7
11	Cy <sub>2</sub> Pbiphen	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	DMF	8	55

【0066】

#### 実施例 12

6-[(R, S)-(ジフェニルメチリデンアミノ) (エトキシカルボニル) メチル]-9-[(R, S)-(テトラヒドロピラン-2-イル)] プリンの製造。

9-ベンジル-6-ヨードプリン (1ミリモル) に代えて9-(テトラヒドロピラン-2-イル)-6-ヨードプリン (1ミリモル) を使用する以外は実施例 1 と同条件で反応、後処理し、黄色の無定形固体として6-[(R, S)-(ジフェニルメチリデンアミノ) (エトキシカルボニル) メチル]-9-[(R, S)-(テトラヒドロピラン-2-イル)] プリンを収率 63% で得た。

【0067】

MS (FAB) : 470

HRMS (FAB) : C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

理論値: 470.2192、実測値: 470.2178

<sup>1</sup>H NMR (400MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 1.16 (t, 3H, J=7.1, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ; 1.64-2.15 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-THP) ; 3.79 (br t, 1H, J=10.8, CH<sub>2</sub>-Oa) ; 4.16-4.22 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-Ob) ; 5.80 (d, 1H, J=9.8, OCHN) ; 5.98、6.00 (2xs, 2x1/2H, NCHCO) ; 7.26-7.72 (m, 10H, H-arom.) ; 8.25 (s, 1H, H-8) ; 8.98 (s, 1H, H-2)

<sup>13</sup>C NMR (100.6MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 14.04 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ; 22.75、24.83、31.74 (CH<sub>2</sub>-THP) ; 61.59 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 67.66 (COCHN) ; 68.81 (CH<sub>2</sub>-O) ; 81.95 (NCHO) ; 127.90、128.24, 128.58, 128.85, 129.26, 130.53 (CH-arom.) ; 132.32, 136.04, 139.37 (C-5, C-i-arom.) ; 142.35 (CH-8) ; 151.09 (C-4) ; 152.50 (CH-2) ; 157.31 (C-6) ; 169.23 (C=O) ; 172.79 (C=N)

IR (CHCl<sub>3</sub>) ; 1743, 1653, 1623, 1597, 1495, 1447, 1333

## 【0068】

## 実施例13

6-[ (R, S) - (ジフェニルメチリデンアミノ) (エトキシカルボニル) メチル] -9-(2, 3, 5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル) プリンの製造。

9-ベンジル-6-ヨードプリン (1ミリモル) に代えて9-(2, 3, 5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル) -6-ヨードプリン (1ミリモル) を使用する以外は実施例11と同条件で反応、後処理し、黄色の無定形固体として6-[ (R, S) - (ジフェニルメチリデンアミノ) (エトキシカルボニル) メチル] -9-(2, 3, 5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル) プリンを収率31%で得た。

## 【0069】

MS (FAB) : 644

HRMS (FAB) : C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>

理論値: 644.2357、実測値: 644.2351

<sup>1</sup>H NMR (500MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 1.18 (t, 3H, J=7.1, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ; 2.09、2.11、2.15 (3xs, 3x3H, CH<sub>3</sub>CO) ; 4.22 (d, 2H, J=7.1, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ; 4.37-4.48 (m, 3H, H-4', H-5') ; 5.69 (br m, 1H, H-3') ; 5.96-6.00 (m, 2H, H-2', COCH<sub>2</sub>N) 6.25 (d, 1H, J=5.2, H-1') ; 7.26-7.71 (m, 10H, H-arom.) ; 8.17 (s, 1H, H-8) ; 8.99 (s, 1H, H-2)

<sup>13</sup>C NMR (100.6MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 14.05 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ; 20.36、20.49、20.72 (CH<sub>3</sub>CO) ; 61.68 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 63.00、63.05 (CH<sub>2</sub>-5') ; 67.74、67.81 (COCH<sub>2</sub>N) ; 70.59、70.62 (CH-3') ; 72.96、73.03 (CH-2') ; 80.40 (CH-4') ; 86.25、86.30 (CH-1') ; 127.86、127.94、128.60、128.89、129.

24、130.60 (CH-arom.) ; 132.94、135.98、139.30、(C-5, C-i-arom.) ; 142.88 (CH-8) ; 151.41 (C-4) ; 152.76 (CH-2) ; 157.85 (C-6) ; 169.10、169.30、169.53、170.28 (C=O) ; 173.00 (C=N)  
IR (CHCl<sub>3</sub>) ; 1749, 1654, 1617, 1595、1497, 1408, 1370, 1333, 1238

元素分析値: C 33 H 33 N 5 O 9 (643.6)

理論値: C 61.58%、H 5.17%、N 10.88%

実測値: C 61.47%、H 5.40%、N 10.50%

【0070】

【発明の効果】

本発明の（プリン-6-イル）アミノ酸は、それ自体が抗癌剤、抗ウイルス剤等の医薬品としてあるいはその製造中間体として有用であり、しかも当該（プリン-6-イル）アミノ酸は本発明の方法により容易に製造することができる。



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

それ自体が抗癌剤、抗ウイルス剤などの医薬品としてあるいはその製造中間体として有用である（プリン-6-イル）アミノ酸の容易な製造法を開発する。

【解決手段】

9-ベンジル-6-ヨードプリンおよびメチル（R，S）-2-〔（*t*-ブトキシカルボニル）アミノ]-3-〔4-（トリメチルスタナニル）フェニル〕プロピオネートを、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>、トリフェニルアルシンおよびヨウ化銅の存在下に反応させてメチル（R，S）-3-〔4-（9-ベンジルプリン-6-イル）フェニル]-2-〔（*t*-ブトキシカルボニル）アミノ〕プロパノエートを製造する。

【選択図】 なし

【書類名】 出願人名義変更届

【整理番号】 JA03022

【提出日】 平成15年 6月 3日

【あて先】 特許庁長官殿

【事件の表示】

【出願番号】 特願2003-115403

【承継人】

【住所又は居所】 チェッコ共和国、166 10 プラハ6、フレミング  
ボ ナメス 2

【氏名又は名称】 ウスタブ オルガニケ ケミエ ア ビオケミエ アカ  
デミエ ベド チェスケ レプブリキ

【代表者】 ツエネック ハプラス

【承継人代理人】

【識別番号】 100093285

【弁理士】

【氏名又は名称】 久保山 隆

【承継人代理人】

【識別番号】 100113000

【弁理士】

【氏名又は名称】 中山 亨

【承継人代理人】

【識別番号】 100119471

【弁理士】

【氏名又は名称】 榎本 雅之

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 141624

【納付金額】 4,200円

【その他】 承継人であることを証明する書面は、別途手続補足書で  
提出する。

【プルーフの要否】 要

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-115403
受付番号	50300923678
書類名	出願人名義変更届
担当官	神田 美恵 7397
作成日	平成15年10月29日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

## 【承継人】

【識別番号】	594192246
【住所又は居所】	チェッコ国, 16610 プラハ 6, フレミン ゴボ ナメスティ 2
【氏名又は名称】	ウスタブ オルガニケ ケミエ ア ビオケミエ ア カデミエ ベド チェスケ レプブリキ

## 【承継人代理人】

申請人

【識別番号】	100093285
--------	-----------

【住所又は居所】	大阪府大阪市中心区北浜4-5-33 住友化学 知的財産センター株式会社内
----------	---

【氏名又は名称】	久保山 隆
----------	-------

## 【承継人代理人】

【識別番号】	100113000
--------	-----------

【住所又は居所】	大阪府大阪市中心区北浜4-5-33 住友化学 知的財産センター株式会社内
----------	---

【氏名又は名称】	中山 亨
----------	------

## 【承継人代理人】

【識別番号】	100119471
--------	-----------

【住所又は居所】	大阪府大阪市中心区北浜四丁目5番33号 住友 化学知的財産センター株式会社
----------	--

【氏名又は名称】	榎本 雅之
----------	-------

特願 2003-115403

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[592120519]

1. 変更年月日

1992年 6月 4日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号

氏 名

住化ファインケム株式会社

特願 2003-115403

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[594192246]

1. 変更年月日

1994年10月18日

[変更理由]

新規登録

住 所

チェッコ国, 16610 プラハ 6, フレミンゴボ ナメス  
ティ 2

氏 名

ウスタブ オルガニケ ケミエ ア ビオケミエ ア カデミ  
エ ベド チェスケ レプブリキ